



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ, ΑΝΘΡΩΠΙΣΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ

ΠΜΣ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΗ ΤΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

**Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΚΟΚΚΟΕΙΔΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΗΣ
ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ, ΜΙΑ ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΓΥΡΩ ΑΠΟ ΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ
ΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥΣ.**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΕΩΡΓΙΑ ΔΑΛΑΓΙΩΡΓΟΥ

A.M.[18014]

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΛΑΖΑΡΟΣ ΤΡΙΑΡΧΟΥ

2ο ΜΕΛΟΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: ΡΟΖΑ ΛΑΓΟΥΔΑΚΗ

3ο ΜΕΛΟΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: ΔΗΜΗΤΡΑ ΚΟΝΙΑΡΗ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2020

Περίληψη

Τα κοκκοειδή κύτταρα είναι νευρώνες που βρίσκονται στην κοκκώδη στιβάδα της παρεγκεφαλίδας. Είναι οι μεγαλύτεροι σε αριθμό νευρώνες και αποτελούν πάνω από το 50% των νευρώνων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Επίσης έχουν μια διαφορετική αρχιτεκτονική με λίγους δενδρίτες και ιδιαίτερους νευράξονες, τις παράλληλες ίνες. Για το μεγαλύτερο μέρος του 20ου αιώνα θεωρούνταν απλοί ενδιάμεσοι νευρώνες που μεταφέρουν την πληροφορία των προσαγωγών σημάτων στα κύτταρα Purkinje. Αυτή η θεώρηση άλλαξε όταν πρόσφατες μελέτες έφεραν στο φως νέα δεδομένα σχετικά με τη λειτουργικότητα και τη συνδεσιμότητα των κυττάρων αυτών. Αυτό κατέστη δυνατό χάρη στη χρήση των τεχνολογικών εξελίξεων και των νέων μεθόδων απεικόνισης. Στην παρούσα εργασία θα παρουσιαστεί η αρχιτεκτονική και η συνδεσιμότητα των κοκκοειδών κυττάρων, όπως επίσης και οι νέες προσεγγίσεις σχετικά με τη κωδίκευση και τη λειτουργία τους.

Λέξεις κλειδιά: Παρεγκεφαλίδα, κοκκοειδή κύτταρα, κοκκώδης στιβάδα, κωδίκευση, φυσιολογία, προσδοκία ανταμοιβής

Abstract

(The importance of cerebellar granule cells: A Discussion of their physiology and function)

Granule cells are neurons located in the cerebellar granular layer. They are the largest population of neurons, making more than 50% of the neurons in the central nervous system. Moreover, their architecture is different with few dendrites and unique axons, called parallel fibers. For the most part of the 20th century, granule cells were considered simple interneurons that transmitted afferent signal information to Purkinje cells. This view changed when recent studies brought new data under the light, regarding the functionality and connectivity of these cells. This was made possible due to new technological advancements and imaging methods. In this paper the architecture and connectivity of granule cells will be presented, along with novel approaches regarding encoding and their function.

Key words: cerebellum, granule cells, granular layer, coding, physiology, expectation of reward

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή.....	6
2. Παρεγκεφαλίδα.....	8
2.1 Στιβάδες παρεγκεφαλίδας.....	8
2.2 Η αρχιτεκτονική – φυσιολογία των κοκκοειδών κυττάρων	10
3. Η συνδεσιμότητα και η κωδίκευση των κοκκοειδών κυττάρων	12
3.1 Η συνδεσιμότητα των κοκκοειδών κυττάρων.....	12
3.2 Η κωδίκευση των κοκκοειδών κυττάρων.....	15
4. Νέες προσεγγίσεις για τη λειτουργία της παρεγκεφαλίδας.....	19
4.1 Τα κοκκοειδή κύτταρα και η προσδοκία ανταμοιβής.....	20
4.2 Τα κοκκοειδή κύτταρα αποκτούν ένα προγνωστικό σήμα ανατροφοδότησης κατά τη διάρκεια της κινητικής μάθησης.....	21
5. Συμπεράσματα.....	22
6. Βιβλιογραφία.....	24

1. Εισαγωγή

Η παρεγκεφαλίδα, η οποία αποτελεί ένα κρίσιμο μέρος του οπίσθιου εγκεφάλου, είναι γνωστό ότι εκτελεί και εμπλέκεται σε διάφορες λειτουργίες. Αρχικά κατέχει σημαντικό ρόλο στην κινητική μάθηση, στο συντονισμό των κινήσεων, στις 'λεπτές κινήσεις' π.χ. στις κινήσεις των δακτύλων και στην αυτοματοποιημένη μάθηση, λειτουργίες που θεωρούνταν απαραίτητες σε πολλές διεργασίες όπως η εκμάθηση ενός μουσικού οργάνου. Επιπλέον εμπλέκεται στις λειτουργίες της προσοχής και της μνήμης (Silveri & Misciagna, 2000). Αποτελεί ένα σημαντικό πεδίο μελέτης για νευροαναπτυξιακές διαταραχές, για την ομιλία, τη γνωστική λειτουργία, τις συναισθηματικές αποκρίσεις, τη σκλήρυνση κατά πλάκας κ.α.

Η παρεγκεφαλίδα αποτελείται από τρεις στιβάδες: τη μοριώδη στιβάδα, τη στιβάδα των κυττάρων Purkinje ή γαγγλιακή στιβάδα και την κοκκώδη στιβάδα. Στην κοκκώδη στιβάδα βρίσκονται τα κοκκοειδή κύτταρα, τα οποία αποτελούν και το βασικό θέμα της παρούσας εργασίας.

Τα κοκκοειδή κύτταρα περιγράφηκαν αρχικά από τον Camillo Golgi (1874, 1885, 1967) και στη συνέχεια αναλύθηκαν λεπτομερώς από τον Santiago Ramón y Cajal (1889, 1904, 1909, 1911). Τα κοκκοειδή κύτταρα είναι οι μικρότεροι σε μέγεθος και μεγαλύτεροι σε αριθμό νευρώνες στον εγκέφαλο και εμφανίζουν μικρές διαφορές μεταξύ των ειδών (Eccles et al. 1967).

Το σώμα τους είναι σφαιρικό (περίπου 5 μm σε διάμετρο) και καταλαμβάνεται σχεδόν εξ ολοκλήρου από τον πυρήνα. Οι δενδρίτες είναι κατά μέσο όρο τέσσερις, βραχείς (μήκους περίπου 13 μm) και χωρίς διακλαδώσεις και τερματίζονται με λίγους δακτυλιδισμούς. Ο νευράξονας είναι λεπτός (0,1 μm σε διάμετρο), ανέρχεται μέσω της κοκκώδους στιβάδας και έπειτα φθάνει στη μοριώδη στιβάδα, όπου διαιρείται στις παράλληλες ίνες που τρέχουν εγκάρσια για αρκετά χιλιοστά. Αυτή η απλή φαινομενικά νευρωνική αρχιτεκτονική έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών νευροφυσιολόγων και θεωρητικών. Η διερεύνηση των κοκκοειδών κυττάρων παρείχε ένα σημείο αναφοράς για την ανάπτυξη τεχνικών απεικόνισης και καθήλωσης δυναμικού (D'Angelo, 2013)

Τα κοκκοειδή κύτταρα καταλαμβάνουν μια στρατηγική θέση στην παρεγκεφαλίδα, καθώς είναι οι μόνοι διεγερτικοί νευρώνες και μεταδίδουν πληροφορίες που προέρχονται από το υπόλοιπο κεντρικό νευρικό σύστημα σε ολόκληρο τον παρεγκεφαλιδικό φλοιό. Έτσι, το σύνολο των λειτουργιών που εκτελούνται από την παρεγκεφαλίδα εξαρτώνται από την επεξεργασία που πραγματοποιείται στην κοκκώδη στιβάδα και μεταδίδονται μέσω των κοκκοειδών κυττάρων (D'Angelo et al., 2011).

Όταν ο Camillo Golgi και ο Ramón y Cajal άρχισαν την ιστολογική ανάλυση του εγκεφάλου, η παρεγκεφαλίδα θεωρήθηκε ως κινητική δομή και, από τότε και για πολλά χρόνια, αρκετές λειτουργικές πτυχές της ανατομίας του παρεγκεφαλιδικού κυκλώματος έχουν ερμηνευθεί με την προοπτική του κινητικού ελέγχου. Μόνο αργότερα αναγνωρίστηκε η σημασία της παρεγκεφαλίδας στην πραγματοποίηση αισθητηριακών προβλέψεων και στην επεξεργασία ορισμένων πτυχών της γνωστικής λειτουργίας (Bower, 1997; Ivry and Baldo, 1992)

Η κατανόηση των κοκκοειδών κυττάρων είναι το κλειδί για την κατανόηση της παρεγκεφαλιδικής λειτουργίας ως συνόλου (D'Angelo et al., 2011).

2. Η Παρεγκε-φαλίδα

2.1 Στιβάδες παρεγκεφαλίδας

Η παρεγκεφαλίδα (cerebellum) ή όπως αποκαλείται εναλλακτικά μικρός ή ελάσσων εγκέφαλος (little brain) βρίσκεται στο πίσω μέρος του εγκεφάλου. Αποτελείται από δύο ημισφαίρια που συνδέονται μεταξύ τους στο σημείο που λέγεται σκώληκας της παρεγκεφαλίδας.

Ο φλοιός της παρεγκεφαλίδας αποτελείται από τρεις στιβάδες: α) τη μοριώδη στιβάδα, β) τη στιβάδα των κυττάρων Purkinje ή γαγγλιακή στιβάδα, και γ) την κοκκώδη στιβάδα (Τριάρχου, 2015).

A) Η μοριώδης στιβάδα

Η μοριώδης στιβάδα αποτελείται κυρίως από δενδριτικές εκβολές και τις παράλληλες ίνες. Έχει πάχος περίπου 310–400μm στον άνθρωπο. Σε αυτή τη στιβάδα η πυκνότητα των νευρώνων είναι αρκετά χαμηλή. Πιο συγκεκριμένα υπάρχουν μόνο δύο είδη κυτταρικών σωμάτων στη μοριώδη στιβάδα, τα καλαθοειδή και τα έξω αστεροειδή κύτταρα. Και τα δύο είναι τοπικά στοιχεία και περιορίζονται στη φαιά ουσία της παρεγκεφαλίδας. Οι δενδριτικές διακλαδώσεις και των δύο αυτών νευρώνων, περιορίζονται στη μοριώδη στιβάδα, όπως και οι νευράξονες των έξω αστεροειδών κυττάρων. Οι προεκτάσεις των νευραξόνων των καλαθοειδών κυττάρων βρίσκονται και στη μοριώδη στιβάδα και στη στιβάδα των κυττάρων Purkinje (Eccles et al., 1967).

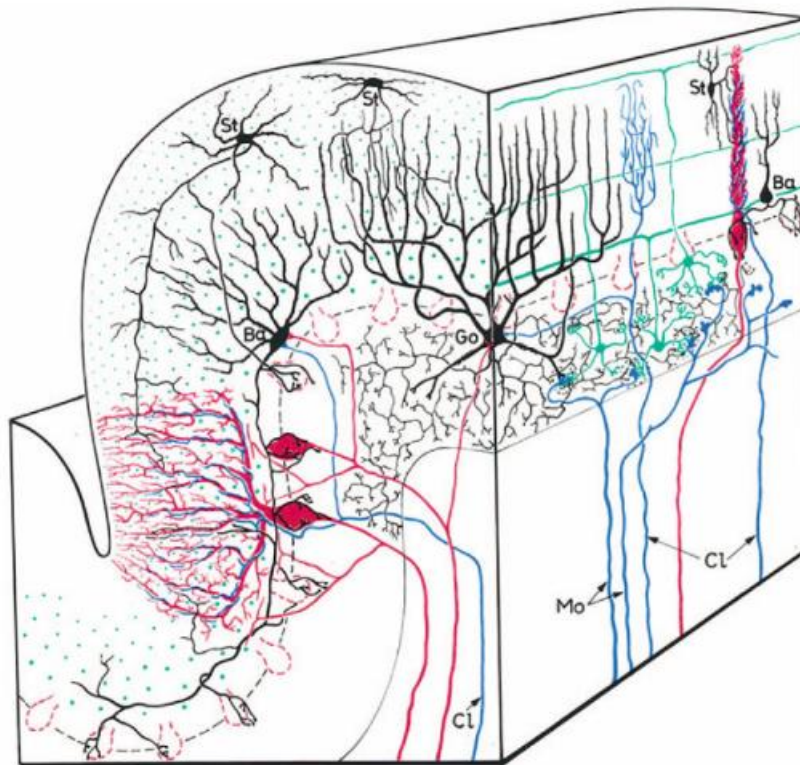
B) Η στιβάδα των κυττάρων Purkinje ή γαγγλιακή στιβάδα

Η στιβάδα των κυττάρων Purkinje είναι μια μόνοστιβη σειρά κυτταρικών σωμάτων με κάθετη διάμετρο 50-70μm και εγκάρσια διάμετρο 30-35μm. Εκτός από τα σώματα των κυττάρων Purkinje αυτή η στιβάδα περιέχει διάφορα είδη καθοδικών ή ανοδικών νευραξόνων και τους ανερχόμενους δενδρίτες των νευρικών κυττάρων Golgi. Περιστασιακά, τα κυτταρικά σώματα των καλαθοειδών κυττάρων μπορεί να σφηνώνουν ανάμεσα στα σώματα των κυττάρων Purkinje και τα αρχικά τμήματα των χαμηλότερων δενδριτών τους μπορεί να περάσουν ανάμεσα από τα σώματα των κυττάρων Purkinje πριν ανέλθουν στη μοριώδη στιβάδα (Eccles et al., 1967).

Γ) Η κοκκώδης στιβάδα

Η κοκκώδης στιβάδα έχει ανομοιόμορφο πάχος, που είναι μικρότερο από 100μm στο βάθος των αυλάκων και 400-500μm στην κορυφή των λοβίων (folia). Είναι εξαιρετικά πυκνή σε μικρά νευρικά κύτταρα, τα κοκκοειδή κύτταρα. Ένα σημαντικό μέρος του χώρου αυτής της στιβάδας καταλαμβάνεται από τις παρεγκεφαλιδικές νησίδες ή τα σπειράματα, όπου οι συναπτικές διατάξεις

είναι κυρίως μεταξύ των βρυωδών ινών και των δενδριτών των κοκκοειδών κυττάρων. Από μετρήσεις που έγιναν με εμβαδομετρία (planimetry) από μικρο-φωτογραφίες παρασκευασμάτων που χρωμάτισε ο Cajal φτάνει κανείς στην εκτίμηση ότι τα σπειράματα καταλαμβάνουν το 31% του συνολικού χώρου. Εκτός από τους νευράξονες που κατέρχονται και ανέρχονται από και προς τις ανώτερες στιβάδες, υπάρχουν επίσης και οι νευρώνες Golgi (Eccles et al., 1967).



Εικόνα 1. Στερεοδιάγραμμα που απεικονίζει τους πέντε κύριους τύπους νευρώνων του παρεγκεφαλιδικού φλοιού και τα δύο είδη προσαγωγών με τις κύριες διασυνδέσεις τους. Οι προσαγωγοί – οι αναρριχητικές (Cl) και οι βρυώδεις ίνες (Mo) – απεικονίζονται με μπλε χρώμα. Τα περιγράμματα των παρεγκεφαλιδικών σπειραμάτων φαίνονται με μαύρες διακεκομμένες γραμμές. Τα κοκκοειδή κύτταρα και οι παράλληλες ίνες είναι με πράσινο, τα κύτταρα Purkinje και οι νευράξονες τους με κόκκινο και τα τρία κύρια είδη των διάμεσων νευρώνων : τα αστεροειδή κύτταρα (St), τα καλαθοειδή κύτταρα (Ba) και τα κύτταρα Golgi (Go) φαίνονται με μαύρο χρώμα (Eccles et al., 1967).

2.2 Η αρχιτεκτονική – φυσιολογία των κοκκοειδών κυττάρων

Η κοκκώδης στιβάδα έχει μια πολύ ιδιαίτερη ιστολογική δομή, η οποία διαφέρει σημαντικά από τη δομή όλων των άλλων μερών του νευρικού συστήματος. Αποτελείται από μια πυκνή, μη μετρήσιμη, ποσότητα από ίσου μεγέθους στρογγυλών στοιχείων (κοκκώδη κύτταρα). Τόσο πυκνή που αποτελεί περίπου το 50% των νευρώνων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ο ανθρώπινος εγκέφαλος περιέχει περίπου 60 δισεκατομμύρια κοκκοειδή κύτταρα στην παρεγκεφαλίδα, αριθμός που ξεπερνά το σύνολο όλων των υπόλοιπων νευρώνων στον εγκέφαλο (Wagner et al., 2017).

Μέχρι τα τέλη του 19ου αιώνα τα κοκκοειδή κύτταρα θεωρούνταν απλές δομές που έφεραν πυρήνα και όχι πραγματικά ολοκληρωμένα νευρικά κύτταρα. Αυτή η πεποίθηση άλλαξε όταν ο Golgi, μέσω της μεθόδου χρώσης που επινόησε, έδειξε πόσο λανθασμένες ήταν οι προηγούμενες περιγραφές αυτών των «κόκκων» και ότι μπορούν να θεωρηθούν πραγματικά νευρικά κύτταρα με δενδρίτες και νευράξονες. Είναι πλέον γνωστό ότι έχουν 2-7 δενδρίτες, οι οποίοι δέχονται το συναπτικό σήμα από τις βρυώδεις ίνες, οι οποίες συνιστούν μία από τις κεντρομόλους εισόδους της παρεγκεφαλίδας. Στη συνέχεια, με τους ιδιαίτερους νευράξονές τους (τις παράλληλες ίνες), μεταφέρουν το σήμα στα κύτταρα Purkinje στη μοριώδη στιβάδα της παρεγκεφαλίδας (Obersteiner, 1909).

Ωστόσο είναι από τα λιγότερο διαφοροποιημένα νευρικά κύτταρα, διότι φαίνεται έντονα χρωματισμένος ο πυρήνας τους ήδη με τις χρωστικές αιματοξυλίνης και βασοφιλίνης. Η λεπτή νηματοειδής προεξοχή του νευράξονα ανέρχεται περιφερικά και διασπάται σε δύο διακλαδώσεις μέσα στη μοριώδη στιβάδα δίχην κεφαλαίου «Τ», οι οποίες ακολουθούν πολύ μακρινές και παράλληλες προς την επιφάνεια πορείες (παράλληλες ίνες). Λαμβάνοντας υπόψη τον τεράστιο αριθμό των κοκκοειδών κυττάρων, καθένα από τα οποία στέλνει τον νευράξονα με τις δύο διακλαδώσεις στη μοριώδη στιβάδα και λαμβάνοντας υπόψη το μεγάλο μήκος αυτών των διακλαδώσεων, είναι κατανοητό ότι η μοριώδης στιβάδα φαίνεται σχεδόν γεμάτη από αυτές τις παράλληλες ίνες, πράγμα που αποδεικνύεται με τον πλήρη εμποτισμό αλάτων αργύρου.

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι οι παράλληλες ίνες πορεύονται συνήθως μόνο σε μία συγκεκριμένη κατεύθυνση, σύμφωνα με την πορεία των ελίκων. Έτσι, στις εγκάρσιες τομές του φλοιού της παρεγκεφαλίδας, οι παράλληλες ίνες φαίνονται σαν πολυάριθμες λεπτές κηλίδες που εμφανίζονται πυκνές σε όλη τη στιβάδα. Αν όμως ο φλοιός της παρεγκεφαλίδας κοπεί με τέτοιο τρόπο ώστε να πετύχει τις έλικες κατά μήκος, φαίνεται σαν στιβάδα με γράμμωση από «λωρίδες». Αυτό συμβαίνει γιατί βρίσκει τις παράλληλες ίνες κατά μήκος και φαίνονται σε πλήρη ανάπτυξη ως πλούσιο πυκνό δίκτυο που διασχίζει τη μοριώδη στιβάδα.

Τα κύτταρα Purkinje δεν στέλνουν τους δενδρίτες τους προς όλες τις κατευθύνσεις, αλλά με έναν τοξοειδή τρόπο διακλαδίζονται ευρύτατα, ειδικά στο βάθος των ελίκων. Επίσης απλώνονται μόνο σε ένα επίπεδο και μάλιστα σε ένα επίπεδο που είναι κάθετο προς την κατεύθυνση των ελίκων.

Μια ανατομική ιδιαιτερότητα της παρεγκεφαλίδας είναι ότι όλες οι έλικες της παρεγκεφαλίδας ακολουθούν ουσιαστικά μια κατεύθυνση εγκάρσια προς τον άξονα του σώματος.

Εάν συγκεντρώσουμε όλα αυτά μαζί προκύπτει ότι όλα τα κύτταρα Purkinje προσανατολίζονται με τον ίδιο ή σχεδόν τον ίδιο τρόπο όπως ένα «πλήθος θεατών». Όλα απλώνουν την βεντάλια των δενδριτών σε ένα οβελιαίο επίπεδο παράλληλο προς το διάμεσο επίπεδο (median plane). Από την άλλη όμως, όλες οι παράλληλες ίνες που προέρχονται από τα κοκκοειδή κύτταρα πορεύονται με εγκάρσια κατεύθυνση από δεξιά προς τα αριστερά ή αντίστροφα.

Μια τέτοια ή σχεδόν όμοια κανονικότητα του προσανατολισμού (ή «κανόνας προσανατολισμού») των νευρικών κυττάρων, όπως αποδεικνύεται για τα μέρη της παρεγκεφαλίδας, δεν έχει βρεθεί πουθενά αλλού στο υπόλοιπο κεντρικό νευρικό σύστημα (Obersteiner, 1909).

Ο Cajal σημείωσε σχηματικά την πορεία της νευρικής αγωγιμότητας στην περιοχή του παρεγκεφαλιδικού φλοιού. Οι βρυώδεις ίνες θεωρούνται τροφοδότες (τροφοδοτικά πλέγματα) που έρχονται σε επαφή με τους δενδρίτες των κοκκοειδών κυττάρων στα παρεγκεφαλιδικά σπειράματα (glomeruli) και αυτοί με τη σειρά τους, μέσω των παράλληλων ινών των νευραξόνων τους, μεταφέρουν τη διέγερση που τους μεταφέρεται, στους δενδρίτες των κυττάρων Purkinje των οποίων οι νευράξονες τους αρχικά οδηγούν στους κεντρικούς πυρήνες της παρεγκεφαλίδας (Delgado-García, 2015).

Ένα χαρακτηριστικό των κοκκοειδών κυττάρων είναι η μεγάλη έλλειψη περικαρύου και τιγροειδούς ουσίας (tigroid substance). Αυτό υποδείκνυε μέχρι τότε ότι δεν υπάρχει κάποια ιδιαίτερη διεργασία φόρτισης και εκφόρτισης της συσσωρευμένης ενέργειας, αλλά μια άμεση απελευθέρωση της διέγερσης που μεταφέρεται σε αυτά τα νευρικά κύτταρα χωρίς κάποια καθυστέρηση ή τροποποίηση. Κάθε παράλληλη ίνα που προέρχεται από τα κοκκοειδή κύτταρα έρχεται σε επαφή ταυτόχρονα με έναν μεγάλο αριθμό κυττάρων Purkinje που είναι διατεταγμένα το ένα πίσω από το άλλο σε εγκάρσια κατεύθυνση. Ενώ η επίδραση ενός μόνο κυττάρου είναι ελάχιστη, αποκτά μεγαλύτερη σημασία επειδή οι διεγέρσεις προέρχονται από έναν πολύ σημαντικό αριθμό κοκκοειδών κυττάρων, οι οποίες συσσωρεύονται πάνω στα ίδια κύτταρα Purkinje (Obersteiner, 1909).

3. Η συνδεσιμότητα και η κωδίκευση των κοκκοειδών κυττάρων

3.1 Η συνδεσιμότητα των κοκκοειδών κυττάρων

Η δομική οργάνωση του κυκλώματος της παρεγκεφαλίδας αποκρυπτογραφήθηκε από τον Santiago Ramón y Cajal (1852–1934) μετά από τρία χρόνια έντονης έρευνας (Cajal, 1906, Sotelo, 2005). Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Golgi, ανακάλυψε τις βρυώδεις και τις αναρριχητικές ίνες (Cajal, 1890, 1906). Ο Ramón y Cajal προχώρησε περαιτέρω, περιγράφοντας την άρθρωση-σύνδεση μεταξύ των βρυωδών ινών και των δενδριτών των κοκκοειδών κυττάρων στο επίπεδο του παρεγκεφαλιδικού σπειράματος και της συμμετοχής των διακλαδώσεων των νευραξόνων των νευρώνων Golgi στους τελευταίους (Cajal, 1890). Αυτές οι παρατηρήσεις τον οδήγησαν στην υπόθεση της έννοιας μιας σύναψης μέσω «μόχλευσης» (gearing) (Castejón, 2003).

Η παρεγκεφαλίδα όλων των ζώων είναι στενά συνδεδεμένη με τους πυρήνες που δέχονται ίνες από τους αισθητήριους υποδοχείς για τη γραμμική και την περιστροφική επιτάχυνση στους αιθουσαίους πυρήνες. Στη βασική του μορφή στα Κυκλόστομα (Cyclostomes), η παρεγκεφαλίδα είναι απλώς μια «γέφυρα» νευρικού ιστού με παράλληλες ίνες και κύτταρα Purkinje μεταξύ του αριστερού και του δεξιού αιθουσαίου πυρήνα (Braitenberg, 1977).

Ο γενικός χάρτης των συνδέσεων στον παρεγκεφαλιδικό φλοιό παραμένει σταθερός σε όλα τα σπονδυλωτά και χρησιμεύει ως βάση για την κατανόηση της λειτουργίας του (Braitenberg, 1977). Ο παρεγκεφαλιδικός φλοιός έχει μια ομοιόμορφη τριμερή δομή, αλλά η ιστολογική εικόνα του παρεγκεφαλιδικού φλοιού ποικίλλει, ανάλογα με το αν το επίπεδο της τομής είναι παράλληλο ή κάθετο προς τον άξονα του σώματος του ζώου, καθώς οι νευράξονες στον παρεγκεφαλιδικό φλοιό διευθετούνται σε δύο κάθετες κατευθύνσεις, διαμήκη και εγκάρσια. Σε οβελιαίες τομές τα δενδριτικά πεδία των κυττάρων Purkinje εμφανίζονται περίπου δέκα φορές πλατύτερα από ό,τι σε στεφανιαίες τομές.

Οι νευράξονες των κοκκοειδών κυττάρων, οι παράλληλες ίνες, διατρέχουν έως και 6 mm κατά μήκος των αυλάκων της παρεγκεφαλίδας. Διασχίζουν τους δενδρίτες των κυττάρων Purkinje, ο καθένας δημιουργεί συναπτικές συνδέσεις με περίπου 100 δενδριτικές άκανθες των κυττάρων Purkinje. Με άλλα λόγια, οι παράλληλες ίνες εκπορεύονται από τα 50 δισεκατομμύρια κοκκοειδή κύτταρα και συγκλίνουν στα 15 εκατομμύρια κύτταρα Purkinje, και κάθε κύτταρο Purkinje μιας παρεγκεφαλικής μικροζώνης μπορεί να δεχθεί συναπτική είσοδο από περίπου 100 χιλιάδες παράλληλες ίνες (Apps & Garwicz, 2005).

Η διεγερτική δράση των κοκκοειδών κυττάρων επί των κυττάρων Purkinje μέσω των παράλληλων ινών ανακαλύφθηκε όταν βρέθηκε ότι χρησιμοποιούν τον διεγερτικό νευροδιαβιβαστή L-γλουταμικό οξύ. Σε πειράματα σε επίμυς, όταν το γλουταμικό οξύ εφαρμόστηκε με μικροϊοντοφόρηση (microiontophoresis) σε κύτταρα Purkinje, προξένησε διέγερση των κυττάρων αυτών καθώς και στιγμιαίες μονοσυναπτικές κορυφώσεις στα κύτταρα Purkinje με διέγερση των παράλληλων ινών (Stone, 1979). Σε ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες σε απομονωμένες κυτταρικές καλλιέργειες, ταυτόχρονες ενδοκυτταρικές εγγραφές έδειξαν ότι τα μικρά, αλλά φυσιολογικά σημαντικά, κοκκοειδή κύτταρα σχημάτισαν λειτουργικές μονοσυναπτικές συνδέσεις με τα κύτταρα Purkinje και η ύπαρξη διαύλων Na^+ , Ca^{++} και K^+ αποδείχθηκε στα κοκκοειδή κύτταρα με την αναπλήρωση εξωτερικών ιόντων (Hirano et al, 1986).

Η σχέση μεταξύ της εισόδου και της μνημονικής αποθήκευσης στην παρεγκεφαλίδα φάνηκε από πειράματα με τη μέθοδο της καθήλωσης δυναμικού (patch-clamp), τα οποία συσχέτισαν τα συναπτικά ρεύματα των βρυωδών ινών που προκαλούνται από σωματοαισθητική διέγερση, με τα προκύπτοντα πρότυπα εξόδου των κοκκοειδών κυττάρων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το στρώμα εισόδου της παρεγκεφαλίδας εξισορροπεί την εξαιρετική ευαισθησία με υψηλή αναλογία σήματος προς θόρυβο. Επιπρόσθετα, οι πυροδοτήσεις των κοκκοειδών κυττάρων αποδείχτηκαν ιδανικές για να επαγάγουν ευπλαστότητα στις συνάψεις των παράλληλων ινών καθώς και για να ενεργοποιήσουν τους υποδοχείς του γλουταμικού οξέος (Chadderton et al., 2004).

Οι δενδρίτες των κοκκοειδών κυττάρων καταλήγουν σε μια διόγκωση, τη δενδριτική χηλή (dendritic claw). Η παρεμβολή των κοκκοειδών κυττάρων ανάμεσα στις βρυώδεις ίνες και στα κύτταρα Purkinje είναι θεμελιώδους σημασίας. Πληροφορίες από τις βρυώδεις ίνες διαμοιράζονται σε πολλαπλές οβελιαίες ζώνες, καθώς και εισερχόμενα σήματα συνδυάζονται με το άλλο μείζον προσαγωγό σύστημα, τις αναρριχητικές ίνες (Oscarsson, 1979). Μία αναρριχητική ίνα αντιστοιχεί σε κάθε κύτταρο Purkinje.

Οι βρυώδεις ίνες εκφύονται από τους γεφυρικούς πυρήνες, τον νωτιαίο μυελό, τους αιθουσαίους πυρήνες και ούτω καθεξής. Αρχικά ακολουθούν εγκάρσια πορεία μέσω της λευκής ουσίας της παρεγκεφαλίδας. Σε κανονικές θέσεις αναδύουν λεπτές παράπλευρες ίνες που καταλήγουν σε επιμήκη συσσωματώματα ακροδεκτών βρυωδών ινών, τις “ροζέτες”, στη στιβάδα των κοκκοειδών κυττάρων (Scheibel, 1977). Τα αμφίβια διαφέρουν από τα θηλαστικά, τα πτηνά και συγκεκριμένα ερπετά στο ότι η κεντρική περιοχή της κοκκώδους στιβάδας περιέχει εμμύελους προσαγωγούς νευράξονες (Ingvar, 1919, Hillman, 1969). Στον βάτραχο δεν υπάρχουν διακριτοί νευράξονες αποκλειστικά στη λευκή ουσία, και οι εμμύελοι νευράξονες είναι αναμεμιγμένοι με τα κοκκοειδή κύτταρα (Sotelo, 1976).

Στην παρεγκεφαλίδα του ανθρώπου, πληροφορίες από 200 εκατομμύρια βρυώδεις ίνες επεκτείνονται στα 50 δισεκατομμύρια κοκκοειδή κύτταρα. Κάθε βρυώδης ίνα στέλνει παράπλευρες διακλαδώσεις σε διάφορα παρεγκεφαλιδικά λοβία, αναδίδοντας περίπου 20–30 ροζέτες. Οι νευραξονικές απολήξεις των βρυωδών ινών περικλείουν συναπτικά τις δενδριτικές «χηλές» των κοκκοειδών κυττάρων στα παρεγκεφαλιδικά σπειράματα. Κατά μέσο όρο, κάθε βρυώδης ίνα έρχεται σε επαφή με 500 κοκκοειδή κύτταρα. Ταυτόχρονα, οι δενδρίτες των κοκκοειδών κυττάρων δέχονται ανασταλτική συναπτική είσοδο από τις απολήξεις νευραξόνων των κυττάρων Golgi (Llinás et al., 2004).

Κατά τη διάρκεια της κίνησης, η συναπτική είσοδος μεταφέρει πλούσιες πληροφορίες σε μεμονωμένους νευρώνες. Με καταγραφές καθήλωσης δυναμικού *in vivo*, διαπιστώθηκε ότι η κίνηση μπορεί να διαβιβαστεί απευθείας από τη συναπτική είσοδο των βρυωδών ινών και να προκαλέσει κορυφές διέγερσης σε μεμονωμένα κοκκοειδή κύτταρα (Powell et al., 2015). Η αύξηση των κορυφών διέγερσης (*spiking*) στα κοκκοειδή κύτταρα κατά τη διάρκεια της μετακίνησης ενισχύεται από διαρροές ρεύματος γλουταμικού οξέος (*glutamate spillover currents*) που προσλαμβάνονται κατά τη διάρκεια της κίνησης. Η πληροφορία της βάδισης είναι ήδη κωδικοποιημένη στο στρώμα εισόδου της παρεγκεφαλίδας και μεταδίδεται στη συνέχεια στα κύτταρα Purkinje μέσω της οδού των κοκκοειδών κυττάρων (Powell et al., 2015).

Η σύγκλιση των ξεχωριστών αισθητηριακών (ιδιοδέκτες του άνω σώματος) και βασικών γεφυρικών οδών σε μεμονωμένα κοκκοειδή κύτταρα αναδεικνύει την πολυτροπικότητα των κοκκοειδών κυττάρων στα θηλαστικά, τεκμηριώνοντας την προσεταιριστική τους ικανότητα. Επιπλέον, οι συγκλίνουσες βασικές γεφυρικές οδοί φέρουν ως επακόλουθο εκκενώσεις - εκφορτίσεις από τις κινητικές φλοιικές περιοχές του άνω σώματος. Η συγχώνευση των σχετικών συνακόλουθων (*corollary streams*) και αισθητηριακών ρευμάτων - ροών είναι ένα κρίσιμο στοιχείο των μοντέλων κυκλωμάτων προγνωστικού κινητικού ελέγχου (Huang et al., 2013).

3.2 Η κωδίκευση των κοκκοειδών κυττάρων

Για μισό αιώνα τα κοκκοειδή κύτταρα θεωρούνταν ότι χρησιμοποιούν εξαιρετικά αραιή κωδίκευση, αλλά σύγχρονες *in vivo* μελέτες απεικόνισης ασβεστίου έδειξαν ότι μεγάλα σύνολα κοκκοειδών κυττάρων παρέχουν πυκνά σήματα τα οποία εξελίσσονται και προσαρμόζονται κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης (Badura & DeZeeuw, 2017).

Τα κοκκοειδή κύτταρα της παρεγκεφαλίδας διαμορφώνουν την πυκνότερη νευρωνική στιβάδα στον εγκέφαλο και είναι σημαντικά για την κινητική μάθηση. Η μορφολογία τους διατηρείται σε μεγάλο βαθμό κατά τη διάρκεια της φυλογένεσης. Οι βρυώδεις ίνες προέρχονται από πολλές προ-παρεγκεφαλιδικές περιοχές, οι οποίες φέρουν μεγάλη ποικιλία σημάτων, συμπεριλαμβανομένων των αισθητηριακών, κινητικών και «συμφραζόμενων» (contextual) πληροφοριών. Μερικώς βασιζόμενοι σε αυτή την αραιή συναπτική συνδεσιμότητα, οι κλασσικές θεωρίες σχετικά με την παρεγκεφαλιδική λειτουργία υποστήριξαν ότι τα κοκκοειδή κύτταρα μεταβιβάζουν αραιές και σταθερές κωδικεύσεις αισθητικοκινητικών σημάτων που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία συγκεκριμένων συσχετισμένων συνδέσεων από τα κοκκοειδή κύτταρα στη σύναψη με τα κύτταρα Purkinje (Marr, 1969, Albus, 1971). Ένα από τα υποτιθέμενα πλεονεκτήματα της αραιής κωδίκευσης ήταν ο αποτελεσματικός διαχωρισμός των εισερχόμενων προτύπων, τα οποία ως αποτέλεσμα θα είχαν να αυξήσουν την ταχύτητα σχηματισμού νέων συσχετίσεων στο επίπεδο των κυττάρων Purkinje. Παραδόξως, τρεις νέες μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των Knogler et al., Giovannucci et al. (2017) και Wagner et al. (2017), στα τεύχη των επιθεωρήσεων *Current Biology*, *Nature Neuroscience* και *Nature* αντίστοιχα, παρέχουν αναμφισβήτητα στοιχεία ότι η κωδίκευση των κοκκοειδών κυττάρων είναι πυκνή δεδομένου ότι μεγάλα σύνολα μέχρι περίπου των μισών κυττάρων σε ένα συγκεκριμένο λόβιο μπορούν να ενεργοποιηθούν κατά τη διάρκεια της κιναισθητικής ενοποίησης – ενσωμάτωσης (integration).

Αυτή η ανατρεπτική ανακάλυψη κατέστη δυνατή χάρη στη χρήση των τεχνολογικών εξελίξεων που αφορούσαν την παρακολούθηση της νευρωνικής δραστηριότητας σε μη αναισθητοποιημένα ζώα. Μέχρι πρόσφατα τα σήματα των κοκκοειδών κυττάρων καταγράφονταν με τη χρήση ηλεκτροφυσιολογικών τεχνικών, συχνά σε αναισθητοποιημένα ζώα ή σε ζώα που τους έχει αφαιρεθεί ο τελεγκέφαλος (cerebrum). Τέτοιες διεργασίες περιόριζαν σημαντικά τη δραστηριότητα στη στιβάδα των κοκκοειδών κυττάρων. Οι λίγες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε μη αναισθητοποιημένα ποντίκια έδειξαν πλούσια μοτίβα πυροδότησης σε μεμονωμένα κοκκοειδή κύτταρα, αλλά απέτυχαν να αναφέρουν κάποια κωδίκευση σε πληθυσμό αυτών των κυττάρων λόγω τεχνικών περιορισμών. Τα κοκκοειδή κύτταρα είναι πολύ μικρά και πολύ πυκνά για να είναι δυνατή

η εύκολη διάκριση και ο εντοπισμός των υπεράριθμων μεμονωμένων αυτών στοιχείων με ηλεκτροφυσιολογικά μέσα. Οι τρεις νέες μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω επωφελήθηκαν από την διφωτονική απεικόνιση ιόντων ασβεστίου ευρέως πεδίου (large field, high-speed two-photon calcium imaging), καθιστώντας δυνατή την ταυτόχρονη παρατήρηση της δραστηριότητας εκατοντάδων κοκκοειδών κυττάρων σε ένα μοναδικό οπτικό πεδίο. Σε συνδυασμό με τις τελευταίες εξελίξεις στους γενετικά κωδικευμένους δείκτες ασβεστίου, οι οποίοι αυξάνουν το χρονικό διάστημα των παρατηρούμενων σημάτων και τις υπολογιστικές μεθόδους, που επιτρέπουν το διαχωρισμό των σημάτων από επικαλυπτόμενα κύτταρα, είναι πλέον δυνατή η παρακολούθηση μεγάλων πληθυσμών κοκκοειδών κυττάρων σε μη αναισθητοποιημένα ζώα σε ανάλυση ενός μόνο κυττάρου.

Οι Knogler et al. (2017) με την απεικόνιση ολόκληρης της παρεγκεφαλίδας σε λάρβες *zebrafish* κατάφεραν να δείξουν ότι στη στιβάδα των κοκκοειδών κυττάρων η δραστηριότητα ήταν πυκνή με διαφορετικούς τρόπους. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν το γεγονός ότι οι λάρβες *zebrafish* είναι οπτικά διάφανες και σχετικά μικρές σε μέγεθος, επιτρέποντας στα σύγχρονα μικροσκόπια δύο πρωτονίων να απεικονίσουν ολόκληρο τον όγκο της παρεγκεφαλίδας σε ένα πείραμα και με υψηλό ρυθμό δειγματοληψίας.

Οι Knogler et al. κατά τη διάρκεια της απεικόνισης ολόκληρου του όγκου της παρεγκεφαλίδας σε λάρβες *zebrafish*, παρατήρησαν ότι τα κοκκοειδή κύτταρα ήταν πυκνά ενεργοποιημένα ως απόκριση σε αισθητηριακές εισόδους, καθώς και σε κινητικές συμπεριφορές που προκαλούνται από ερεθίσματα που καταγράφονται παρακολουθώντας την κίνηση της ουράς. Γενικά, τα κύτταρα ανταποκρίθηκαν έντονα σε μία από τις αισθητηριακές και/ή τις κινητικές μεταβλητές. Έτσι, η πολυτροπική σηματοδότηση συνέβη, αλλά όχι για διαφορετικά αισθητηριακά ερεθίσματα. Επιπλέον έδειξαν, χρησιμοποιώντας τόσο την απεικόνιση ασβεστίου όσο και ηλεκτροφυσιολογικές καταγραφές, ότι τα κύτταρα με τις ίδιες ή παρόμοιες αποκρίσεις ήταν χωρικά συγκεντρωμένα και χρονικά ομοιογενή και όχι συνεχώς μεταβαλλόμενα. Από αυτή την άποψη, οι αποκρίσεις παρεκκλίνουν επίσης από τις θεωρητικές εκτιμήσεις των Marr (1969) και Albus (1971), οι οποίοι προέβλεπαν ότι τα κοκκοειδή κύτταρα θα κωδίκευαν σήματα σε υψηλότερες χρονικές διαστάσεις από εκείνα που μεταφέρονται από τις εισόδους των βρυωδών ιών τους. Τέτοια σήματα εμπλουτισμένα τόσο στο χωρικό όσο και στο χρονικό πεδίο θα δημιουργούσαν μεγαλύτερη ποικιλομορφία στην κωδίκευση, επιτρέποντας στις αναρριχητικές ίνες στη μοριώδη στιβάδα να επιλέγουν τα κατάλληλα σήματα από ένα ευρύτερο φάσμα εισόδων. Ωστόσο, το χρονικό μοτίβο δεν αποδείχθηκε προφανές χαρακτηριστικό, τουλάχιστον όχι στην ανάπτυξη της λάρβας *zebrafish* που υποβλήθηκε σε αισθητηριακή διέγερση και / ή στην εκτέλεση κινητικών εργασιών που δεν

απαιτείτο «προπόνηση». Παραμένει πιθανό ότι η χρονική διαφοροποίηση στη σηματοδότηση των κοκκοειδών κυττάρων καθίσταται εμφανέστερη στα ενήλικα ζώα κατά τη διάρκεια της κινητικής μάθησης, η οποία μελετήθηκε από τους Giovannucci et al. (2017).

Οι Giovannucci et al. (2017) έδειξαν επίσης τη γενική ιδιότητα της πυκνής, παρά της αραιής, κωδίκευσης στα κοκκοειδή κύτταρα, αλλά η πειραματική τους προσέγγιση αφορούσε τα ενήλικα θηλαστικά που υπόκεινται σε μια εργασία κινητικής μάθησης. Σε συμφωνία με τα ευρήματα της λάρβας *zebrafish*, διαπίστωσαν ότι, κατά την διάρκεια της κλασικής εξαρτημένης μάθησης του ανοιγοκλείσιμου (βλεφάρισμα) των ματιών (classical eyeblink conditioning) - μια παρεγκεφαλιδική μορφή κινητικής μάθησης στην οποία τα ενήλικα ποντίκια διδάσκονται να συσχετίζουν μια λάμψη φωτός (εξαρτημένο ερέθισμα – conditioned stimulus) με μια ριπή αέρα στο μάτι (ανεξάρτητο ερέθισμα – unconditioned stimulus) - πολλά κοκκοειδή κύτταρα ανταποκρίθηκαν είτε στο εξαρτημένο είτε στο ανεξάρτητο ερέθισμα (φως ή ριπή), με ενεργοποίηση - πυροδότηση συμπεριφοράς (κλείσιμο του ματιού), ή με αυθόρμητη συμπεριφορά (γρήγορη κίνηση ή περπάτημα) ή συνδυασμό αυτών. Το πιο εντυπωσιακό ήταν ότι, καθώς τα ζώα άρχισαν να μαθαίνουν να αποκρίνονται στο φως με ένα προληπτικό ανοιγοκλείσιμο των ματιών, μερικά από τα κοκκοειδή κύτταρα έδειξαν δραστηριότητα που κωδίκευε αυτήν την πρόβλεψη. Καθώς η μάθηση εξελίχθηκε περαιτέρω, περισσότερα κοκκοειδή κύτταρα απέκτησαν αυτό το προγνωστικό σήμα που τελικά συσχετίστηκε ιδιαίτερα με την απουσία ή την παρουσία της μαθημένης απόκρισης, ενισχύοντας μαζί το επίπεδο αποσυσχέτισης και χρονικής διασποράς μεταξύ διαφορετικών ομάδων κοκκοειδών κυττάρων.

Οι Wagner et al. (2017) έδειξαν την ικανότητα των κοκκοειδών κυττάρων να μεταφέρουν ένα «γνωστικό» σήμα. Έδειξαν επίσης ότι ορισμένα κοκκοειδή κύτταρα ανταποκρίθηκαν κατά προτίμηση στην ανταμοιβή ή στην παράλειψη της ανταμοιβής, ενώ άλλα κωδίκευαν επιλεκτικά την προσδοκία της ανταμοιβής. Θα αναλυθεί εκτενέστερα παρακάτω ο ρόλος των κοκκοειδών κυττάρων στη προσδοκία της ανταμοιβής.

Τα νέα πειραματικά δεδομένα που παρέχονται από τους Knogler et al. (2017), Giovannucci et al. (2017) και Wagner et al. (2017), υποδηλώνουν ότι, ενώ τα κοκκοειδή κύτταρα είναι κατάλληλα για αραιά μοτίβα εισόδου βρυωδών ινών, η επέκταση του χώρου κωδίκευσης και η αποσυσχέτιση των προτύπων δραστηριότητας (activity patterns) είναι οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες του διαχωρισμού προτύπων και της ταχύτητας μάθησης για βιολογικά ρεαλιστικά, χωρικά συσχετισμένα πρότυπα εισόδου (Cayco-Gajic et al., 2017). Στην πραγματικότητα, φαίνεται ότι είναι κρίσιμη η αραιότητα (sparsity) της συναπτικής συνδεσιμότητας και όχι η υπερβολική αραιώση των μοτίβων δραστηριότητας. Ο μικρός αριθμός των δενδριτών των κοκκοειδών κυττάρων που ο κάθε ένας

δέχεται μία μόνο βρυώδη ίνα επιτρέπει την αποτελεσματική μετάδοση πληροφοριών, εισάγει λίγους συσχετισμούς (correlations) και παρέχει επίσης μια λειτουργία ουδού που ενεργεί για την αποσυσχέτιση (decorrelation) σημάτων. Επιπλέον, τα νέα πειραματικά δεδομένα ευθυγραμμίζονται επίσης καλά με τις έννοιες των D'Angelo και De Zeeuw (2009) και Gao et al. (2012), οι οποίοι πρόβλεψαν ότι η εκμάθηση θα μπορούσε να συμβαίνει επίσης στο στάδιο εισόδου της παρεγκεφαλίδας – την κοκκώδη στιβάδα, η οποία είναι επίσης άφθονη σε μορφές συναπτικής ευπλαστότητας και συνδεσιμότητας (Badura & De Zeeuw, 2017).

4. Νέες προσεγγίσεις για τη λειτουργία της παρεγκεφαλίδας

Για το μεγαλύτερο μέρος του 20ού αιώνα, τα κοκκοειδή κύτταρα θεωρούνταν απλοί τοπικοί ενδιάμεσοι νευρώνες με βασική λειτουργία τη μετάδοση των πληροφοριών των προσαγωγών σημάτων. Κατα συνέπεια, επικρατούσε η εντύπωση πως η τάξη μεγέθους των νευρικών στοιχείων ενός νευρικού συστήματος δεν αντικατοπτρίζει απαραίτητα την πολυπλοκότητα ή την πληροφοριακή χωρητικότητα του συστήματος αυτού (Braitenberg, 1977).

Αντίθετα, σήμερα είναι κατανοητό πως τα κοκκοειδή κύτταρα έχουν πολλές περισσότερες λειτουργίες από το να μεταδίδουν τα σήματα των βρυωδών ινών στα κύτταρα Purkinje. Στην πραγματικότητα εκτελούν ποικίλους και πολύπλοκους μετασχηματισμούς στον χώρο και στον χρόνο, ενώ ταυτόχρονα υπόκεινται σε αναδραστική (feedback) αναστολή και σε αναστολή τροφοδοσίας (feedforward) (Manto & De Zeeuw, 2012). Επιπρόσθετα, παρατηρείται μια διεγερτική αναδραστική προεξοχή ανάμεσα στους παρεγκεφαλιδικούς πυρήνες και τη στιβάδα των κοκκοειδών κυττάρων, η οποία καταλήγει σε άκρα που μοιάζουν με βρυώδεις ίνες (Reeber et al., 2013).

Ο ακρογωνιαίος λίθος των αναδυόμενων μοντέλων της παρεγκεφαλιδικής λειτουργίας είναι η εμπλοκή της παρεγκεφαλίδας σε συμπεριφορές πέρα από καθαρά κιναισθητικές. Η παραδοσιακή διχοτομία των κινητικών και γνωστικών διαδικασιών είναι πλέον ξεπερασμένη (Becker Bray, 2017, Gilmer & Person, 2018).

Ο Marr (1969) πρότεινε για πρώτη φορά ότι ο παρεγκεφαλιδικός φλοιός μπορεί να λειτουργήσει ως συσκευή εκμάθησης κινητικών δεξιοτήτων. Η απόκλιση 200 εκατομμυρίων βρυωδών ινών σε 50 δισεκατομμύρια κοκκοειδή κύτταρα και η επακόλουθη σύγκλιση 50 δισεκατομμυρίων κοκκοειδών κυττάρων στους δενδρίτες 15 εκατομμυρίων κυττάρων Purkinje πιστεύεται ότι παρέχουν υπολογιστικό όφελος, και πιο συγκεκριμένα, την ικανότητα της παρεγκεφαλίδας να αναγνωρίζει μεγάλο πλήθος διαφορετικών προτύπων (Reeber et al., 2013, Marr, 1969).

Σύμφωνα με τον Marr (1969), τα κοκκοειδή κύτταρα μπορούν εν δυνάμει να κωδικούουν συνδυασμούς εισόδων από βρυώδεις ίνες, με κάθε κοκκοειδές κύτταρο να λαμβάνει είσοδο από τέσσερις ή πέντε βρυώδεις ίνες και να παράγει έξοδο μόνο αν παραπάνω από μία είσοδοι ήταν διεγερτικές. Ένα τέτοιο συνδυαστικό μοντέλο κωδίκευσης θα επέτρεπε ενδεχομένως στην παρεγκεφαλίδα να αντιλαμβάνεται πολύ λεπτότερες διαφορές στα μοτίβα εισόδων από αυτές που θα διέκριναν οι βρυώδεις ίνες από μόνες τους.

Οι Marr (1969) και Albus (1971) πρότειναν ότι τα κοκκοειδή κύτταρα επαυξάνουν τους συνδυασμούς της τρέχουσας κιναισθητικής πληροφορίας εφαρμόζοντας αραιή κωδίκευση, επιτρέποντας έτσι τη συσχετική μάθηση στους μετασυναπτικούς τους στόχους, τα κύτταρα Purkinje (Becker & Person, 2017). Σύγχρονες μελέτες που εφάρμοσαν in-vivo απεικόνιση ασβεστίου δείχνουν πως η πραγματική πυκνότητα των ενεργών κοκκοειδών κυττάρων κατά τη διάρκεια απλών εργασιών είναι ακόμη υψηλότερη (Gilmer & Person, 2018) από αυτή που προέβλεψαν τα μοντέλα των Marr (1969) και Albus (1971).

4.1 Τα κοκκοειδή κύτταρα και η προσδοκία ανταμοιβής

Οι κλασικές θεωρίες υποστηρίζουν ότι ένας μεγάλος και ποικίλος πληθυσμός κοκκοειδών κυττάρων αφήνει περιθώριο για εξαιρετικά λεπτομερείς αναπαραστάσεις αισθητικοκινητικού πλαισίου αναφοράς (context), επιτρέποντας στα επακόλουθα, τα κύτταρα Purkinje να αισθάνονται λεπτές συναφείς μεταβολές. Παρά το γεγονός ότι τα στοιχεία δείχνουν ότι η παρεγκεφαλίδα έχει έναν ρόλο στη γνωστική λειτουργία, τα κοκκοειδή κύτταρα είναι γνωστό ότι κωδικεύουν μόνο λειτουργίες σε ένα αισθητηριακό και κινητικό πλαίσιο αναφοράς (Wagner et al., 2017).

Οι Wagner et al. (2017) χρησιμοποιώντας τη διφωτονική απεικόνιση ασβεστίου σε μη αναισθητοποιημένα ποντίκια, έδειξαν ότι τα κοκκοειδή κύτταρα μεταφέρουν πληροφορίες σχετικά με την προσδοκία της ανταμοιβής. Αρχικά τα ποντίκια ξεκίνησαν εκούσιες κινήσεις στο πρόσθιο άκρο για καθυστερημένη ανταμοιβή ζάχαρης-νερού. Ορισμένα κοκκοειδή κύτταρα ανταποκρίθηκαν κατά προτίμηση στην ανταμοιβή ή την παράλειψη της ανταμοιβής, ενώ άλλα κωδίκευαν επιλεκτικά την προσδοκία της ανταμοιβής. Οι αποκρίσεις ανταμοιβής δεν περιορίστηκαν στην κίνηση του πρόσθιου άκρου, καθώς ένας Παβλοβιανός στόχος (Pavlovian task) προκάλεσε παρόμοιες αποκρίσεις. Σε σύγκριση με τις προβλεπόμενες ανταμοιβές, οι απροσδόκητες ανταμοιβές προκάλεσαν σημαντικά διαφορετική δραστηριότητα στα κοκκοειδή κύτταρα παρά τα ίδια ερεθίσματα και αποκρίσεις γλειψίματος. Και στις δύο δοκιμασίες, τα σήματα ανταμοιβής ήταν ευρέως διαδεδομένα σε πολλαπλά παρεγκεφαλιδικά λοβία.

Η παρακολούθηση των ίδιων κοκκοειδών κυττάρων για αρκετές ημέρες μάθησης αποκάλυψε ότι τα κύτταρα που αποκρίνονταν στην πρόβλεψη της ανταμοιβής προέκυψαν από εκείνα που αποκρίθηκαν στην αρχή της μάθησης της παράδοσης της ανταμοιβής, ενώ οι αποκρίσεις παράλειψης ανταμοιβής αυξήθηκαν ισχυρότερα καθώς η μάθηση προχώρησε. Η ανακάλυψη της κωδίκευσης μη κιναισθητικής πρόβλεψης στα κοκκοειδή κύτταρα, αποκλίνει σημαντικά από την τρέχουσα κατανόηση αυτών των νευρώνων. Επιπλέον, η κωδίκευση αυτή εμπλουτίζει αισθητά τις

συναφείς πληροφορίες που διατίθενται στα μετασυναπτικά κύτταρα Purkinje, και έχει σημαντικές επιπτώσεις στη γνωστική επεξεργασία της παρεγκεφαλίδας (Wagner et al., 2017).

4.2 Τα κοκκοειδή κύτταρα αποκτούν ένα προγνωστικό σήμα ανατροφοδότησης κατά τη διάρκεια της κινητικής μάθησης.

Τα κοκκοειδή κύτταρα παρέχουν τις συναφείς πληροφορίες που απαιτούνται για την κινητική μάθηση στα κύτταρα Purkinje, χρησιμοποιώντας μια πολύπλοκη κωδίκευση. Οι Giovannucci et al. χρησιμοποίησαν μικροσκόπια δύο φωτονίων για να παρακολουθήσουν τη νευρωνική δραστηριότητα επί πολλές ημέρες κατά τη διάρκεια παρεγκεφαλιδικά εξαρτώμενης μάθησης ανοιγο-κλεισίματος ματιού (cerebellum-dependent eyeblink conditioning) σε ποντίκια, δείχνοντας ότι οι πληθυσμοί των κοκκοειδών κυττάρων αποκτούν μια πυκνή αναπαράσταση της αναμενόμενης κίνησης των βλεφάρων.

Αρχικά, τα κοκκοειδή κύτταρα ανταποκρίθηκαν σε ουδέτερα οπτικά και σωματοαισθητικά ερεθίσματα, καθώς και σε περιφεριακά φυσήματα (periorbital airpuffs) που χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση. Καθώς η μάθηση προχώρησε, τα δύο τρίτα των παρακολουθούμενων κοκκοειδών κυττάρων απέκτησαν μια παβλοβική αντίδραση της οποίας ο συγχρονισμός ταίριαζε ή προηγούνταν των κινήσεων των βλεφάρων. Πολλά κοκκοειδή κύτταρα ήταν επίσης ενεργά κατά τη διάρκεια κινήσεων των κοντινών σωματικών δομών

Σε αυτό το σύνολο πειραμάτων με εξαρτημένη μάθηση ανοιγοκλεισίματος των ματιών (μια κλασική προσεταιριστική εργασία μάθησης), τα σύνολα των κοκκοειδών κυττάρων παρήγαγαν αποκρίσεις που ακολούθησαν το εξαρτημένο ερέθισμα και προηγήθηκαν της εξαρτημένης απόκρισης. Συνήχθη το συμπέρασμα ότι οι πτυχές της ανταμοιβής και οι προγνωστικές πληροφορίες σχετικά με τις προβλεπόμενες κινήσεις κωδικοούνται στα κοκκοειδή κύτταρα και στις ελαιοπαρεγκεφαλιδικές αναρριχητικές ίνες. Έτσι, ένα προγνωστικό σήμα σχετικά με μια επερχόμενη κίνηση είναι ευρέως διαθέσιμο στο στάδιο εισόδου του παρεγκεφαλιδικού φλοιού, όπως απαιτείται από τα τροφοδοτικά μοντέλα ελέγχου της παρεγκεφαλίδας (Giovannucci et al, 2017).

5. Συμπεράσματα

Οι πεποιθήσεις των επιστημόνων για τα κοκκοειδή κύτταρα έχουν αλλάξει πολύ κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων. Αρχικά μέχρι τα τέλη του 19^{ου} αιώνα τα κοκκοειδή κύτταρα δεν θεωρούνταν ολοκληρωμένα νευρικά κύτταρα αλλά δομές που έφεραν πυρήνα. Αυτό άλλαξε με τη μέθοδο χρώσης που επινόησε ο Golgi δείχνοντας ότι αυτοί οι πολυάριθμοι «κόκκοι» είναι πραγματικά νευρικά κύτταρα με δενδρίτες και νευράξονες. Έτσι τα κοκκοειδή κύτταρα αποτελούν τους νευρώνες με τον μεγαλύτερο αριθμό σε πληθυσμό.

Στη συνέχεια τα τελευταία περίπου 50 χρόνια τα κοκκοειδή κύτταρα θεωρούνταν ότι χρησιμοποιούν εξαιρετικά αραιή κωδίκευση. Αυτή η πεποίθηση άλλαξε όταν τρεις νέες μελέτες των Knogler et al. (2017), Giovannucci et al. (2017) και Wagner et al. (2017), έφεραν στο φως στοιχεία που δείχνουν ότι η κωδίκευση των κοκκοειδών κυττάρων είναι πυκνή παρά αραιή. Αυτή η ανατρεπτική ανακάλυψη κατέστη δυνατή χάρη στη χρήση των τεχνολογικών εξελίξεων που αφορούσαν την παρακολούθηση της νευρωνικής δραστηριότητας σε μη αναισθητοποιημένα ζώα.

Μία από αυτές τις μεθόδους ήταν η εφαρμογή της διφωτονικής απεικόνισης ασβεστίου υψηλής ταχύτητας, η οποία όχι μόνο έδειξε πως μεγάλοι πληθυσμοί κοκκοειδών κυττάρων παράγουν πυκνά σήματα σε μονοκυτταρική ανάλυση, αλλά επίσης ότι τα σήματα αυτά αναπτύσσονται και προσαρμόζονται κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης, επιβεβαιώνοντας έτσι την προγενέστερη πρόβλεψη ότι η μάθηση μπορεί να διεκπεραιωθεί και στο στάδιο εισόδου της παρεγκεφαλίδας (Badura & De Zeeuw, 2017).

Συγκεκριμένα, σε μη αναισθητοποιημένα ποντίκια που εκτελούσαν μία λειτουργική δοκιμασία τα κοκκοειδή κύτταρα παρουσίασαν αποκρίσεις σχετικές με την ανταμοιβή, κωδικεύοντας έτσι πολύπλοκες ιδιότητές της. Η δραστηριότητα των κοκκοειδών κυττάρων εντοπίστηκε σε διαφορετικές ομάδες κυττάρων κατά τη διάρκεια είτε της ανταμοιβής, είτε της παράλειψης της ανταμοιβής ή της πρόβλεψης της ανταμοιβής, υποδεικνύοντας έτσι δυναμικές καταστάσεις - στάδια με διαφορετικούς τύπους μάθησης. Μετά από αρκετές ημέρες μάθησης, προέκυψαν κύτταρα με αποκρίσεις στην πρόβλεψη της ανταμοιβής από εκείνα που είχαν αρχικά ανταποκριθεί στην μετάδοση της ανταμοιβής, ενώ οι αποκρίσεις παράλειψης της ανταμοιβής ενισχύθηκαν. Αυτά τα ευρήματα επεκτείνουν τις συναφείς πληροφορίες που είναι διαθέσιμες για τα επακόλουθα κύτταρα Purkinje και έχουν επιπτώσεις στις γνωστικές διεργασίες στην παρεγκεφαλίδα των θηλαστικών (Wagner et al., 2017).

Οι νέες αυτές μελέτες πέραν του ότι καθιστούν γνωστό ότι τα κοκκοειδή κύτταρα κωδικεύουν πληροφορίες σχετικές με την ανταμοιβή και την πρόβλεψη (Giovannucci et al., 2017; Wagner et al., 2017), περιγράφουν επίσης αλλαγές στη δραστηριότητα των κοκκοειδών κυττάρων που συμβαίνουν με διαφορετικούς τύπους μάθησης και υποδηλώνουν ότι τα κοκκοειδή κύτταρα παρέχουν πολλές περισσότερες από κιναισθητικές πληροφορίες στα κύτταρα Purkinje. Επιπλέον, παρέχουν υποστήριξη στην υπόθεση ότι η παρεγκεφαλίδα μπορεί να εμπλέκεται σε διάφορες γνωστικές διαδικασίες (Bray, 2017).

Με τα νέα αυτά δεδομένα αλλάζει η οπτική που υπήρχε για τα κοκκοειδή κύτταρα που για το μεγαλύτερο μέρος του 20ού αιώνα θεωρούνταν απλοί τοπικοί ενδιάμεσοι νευρώνες, και αποκαλύπτουν νέες ιδιότητες των κυττάρων αυτών. Έτσι δημιουργούνται νέες προσδοκίες για τις λειτουργίες που μπορεί ακόμα να μην έχουν ανακαλυφθεί και γενικότερα για τον ρόλο που τελικά έχουν τα κύτταρα αυτά στη συνολική λειτουργία του εγκεφάλου.

Βιβλιογραφία

1. Silveri, M.C., & Misciagna, S. Language, memory, and the cerebellum. *Journal of Neurolinguistics*. 2000; 13:129-143.
2. Eccles, J. C., Ito, M. & Szentagothai, J. General Survey of the Structure. In: *The Cerebellum as a Neuronal Machine*. Berlin: Springer; 1967; p. 4-7.
3. D'Angelo, E. Cerebellar Granule Cell. *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*. 2013; 765–791.
4. D'Angelo E, Mazzarello P, Prestori F, Mapelli J, Solinas S, Lombardo P, Cesana E, Gandolfi D, Congi L. The cerebellar network: from structure to function and dynamics. *Brain Res Rev*. 2011; 66(1–2):5–15.
5. Bower, J.M. Is the cerebellum sensory for motor's sake, or motor for sensory's sake: the view from the whiskers of a rat? *Prog. Brain Res*. 1997; 114:463–496.
6. Ivry, R.B., Baldo, J.V. Is the cerebellum involved in learning and cognition? *Curr. Opin. Neurobiol*. 1992; 2:212–216.
7. José M. Delgado-García. *Cajal and the Conceptual Weakness of Neural Sciences*. 2015.
8. Obersteiner H. Über die Bedeutung des Kleinhirns, *Jahrb Psychiatr Neurol*. 1909;30:192-200
9. Ramón y Cajal S. Structure et connexions des neurones (conférence Nobel faite à Stockholm le 12 décembre 1906). In: Hasselberg KB, Pettersson SO, Mörner KAH, Wirsén CD, Santesson MCG, editors. *Les prix Nobel en 1906*. Stockholm: Imprimerie Royale P. A. Norstedt & Söner; 1908; p. 1–27.
10. Sotelo C. Viewing the cerebellum through the eyes of Ramón y Cajal. *Cerebellum*. 2008; 7:517–22.
11. Ramón y Cajal S. À propos de certains éléments bipolaires du cervelet avec quelques détails nouveaux sur l'évolution des fibres cérébelleuses. *Int Monatschr Anat Physiol*. 1890; 7:447–68.
12. Ramón y Cajal S. Sur les fibres nerveuses de la couche granuleuse du cervelet et sur l'évolution des éléments cérébelleuses. *Int Monatschr Anat Physiol*. 1890; 7:12–30.
13. Castejón O. *Scanning electron microscopy of cerebellar cortex*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2003.
14. Braitenberg V. *On the texture of brains: an introduction to neuroanatomy for the cybernetically minded*. New York: Springer-Verlag; 1977.
15. Apps R, Garwicz M. Anatomical and physiological foundations of cerebellar information processing. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6:297–311.

16. Stone TW. Glutamate as the neurotransmitter of cerebellar granule cells in the rat: electrophysiological evidence. *Brit J Pharmacol.* 1979; 66:291–6.
17. Hirano T, Kubo Y, Wu MM. Cerebellar granule cells in culture: monosynaptic connections with Purkinje cells and ionic currents. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; 83:4957–61.
18. Chadderton P, Margrie TW, Häusser M. Integration of quanta in cerebellar granule cells during sensory processing. *Nature.* 2004; 428:856–60.
19. Oscarsson O. Functional units of the cerebellum—sagittal zones and microzones. *Trends Neurosci.* 1979; 2:142–5.
20. Scheibel AB. Sagittal organization of mossy fiber terminal systems in the cerebellum of the rat: a Golgi study. *Exp Neurol.* 1977; 57:1067–70.
21. Ingvar S. Zur Phylo- und Ontogenese des Kleinhirns nebst ein Versuch zu einheitlicher Erklärung der zerebellären Funktion und Lokalisation. *Folia Neurobiol (Haarlem).* 1918/1919;11:205–495.
22. Hillman DE. Neuronal organization of the cerebellar cortex in amphibia and reptilia. In: Llinás RR, editor. *Neurobiology of cerebellar evolution and development.* Chicago: AMA/ERF Institute for Biomedical Research; 1969. p. 279–325.
23. Sotelo C. Morphology of the cerebellar cortex. In: Llinás R, Precht W, editors. *Frog neurobiology: a handbook.* Berlin: Springer-Verlag; 1976. p. 864–91.
24. Llinás RR, Walton KD, Lang EJ. Cerebellum. In: Shepherd GM, editor. *The synaptic organization of the brain.* New York: Oxford University Press, 2004; p. 271–309.
25. Manto M, De Zeeuw CI. Diversity and complexity of roles of granule cells in the cerebellar cortex. *Cerebellum.* 2012; 11:1–4.
26. Reeber SL, Otis TS, Sillitoe RV. New roles for the cerebellum in health and disease. *Front Syst Neurosci.* 2013; 7:83. doi:10.3389/fnsys.2013.00083.
27. Powell K, Mathy A, Duguid I, Häusser M. Synaptic representation of locomotion in single cerebellar granule cells. *eLife.* 2015; 4:e07290. doi:10.7554/eLife.07290.
28. Huang CC, Sugino K, Shima Y, Guo C, Bai S, Mensh BD, Nelson SB, Hantman AW. Convergence of pontine and proprioceptive streams onto multimodal cerebellar granule cells. *eLife.* 2013; 2:e00400. doi:10.7554/eLife.00400.
29. Marr, D. A theory of cerebellar cortex. *J. Physiol.* 1969; 202:437–470.
30. Albus, J.S. A theory of cerebellar function. *Math. Biosci.* 1971; 10:25–61.
31. Cayco-Gajic, A., Clopath, C., and Silver, R.A. Sparse synaptic connectivity is required for decorrelation and pattern separation in feedforward networks. *bioRxiv.* 2017.

32. D'Angelo, E., Koekkoek, S.K., Lombardo, P., Solinas, S., Ros, E., Garrido, J., Schonewille, M., and De Zeeuw, C.I. Timing in the cerebellum: oscillations and resonance in the granular layer. *Neurosci.* 2009; 162:805–815.
33. Gao, Z., van Beugen, B.J., and De Zeeuw, C.I. Distributed synergistic plasticity and cerebellar learning. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012; 13,619–635.
34. Becker MI, Person AL. Cerebellar granule cells expand their talents. *Nat Neurosci.* 2017; 20:633–4.
35. Bray N. Cerebellum: the little learning brain. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18:263.
36. Gilmer JI, Person AL. Theoretically sparse, empirically dense: new views on cerebellar granule cells. *Trends Neurosci.* 2018;41:874–7.
37. Badura A, De Zeeuw CI. Cerebellar granule cells: dense, rich and evolving representations. *Curr Biol.* 2017;27:R408–30.
38. Wagner MJ, Kim TH, Savall J, Schnitzer MJ, Luo L. Cerebellar granule cells encode the expectation of reward. *Nature.* 2017;544:96–100.
39. Τριάρχου Λ. Φαινόμενα Ανάπτυξης: Στο Νευροβιολογικές βάσεις στην εκπαίδευση, Αθήνα: Εκδόσεις Κάλλιπος. 2015; p. 98-105